

Abordagens terapêuticas farmacológicas na leishmaniose tegumentar: revisão integrativa da literatura

Pharmacological therapeutic approaches in cutaneous leishmaniasis: an integrative literature review

Franceilde Chagas da Silva

Vivianne Silveira de Lemos

Jullyana da Silva Teófilo Moço

RESUMO

A leishmaniose tegumentar é uma doença infecciosa negligenciada causada por protozoários do gênero *Leishmania*, amplamente distribuída em regiões tropicais e subtropicais. O tratamento farmacológico permanece limitado a poucas opções terapêuticas, frequentemente associadas a elevada toxicidade e ao aumento progressivo da resistência parasitária. Este estudo teve como objetivo analisar criticamente as principais abordagens medicamentosas utilizadas no tratamento da leishmaniose tegumentar, com ênfase em eficácia, segurança e perspectivas terapêuticas. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida segundo as recomendações do Joanna Briggs Institute (JBI), realizada nas bases PubMed, Scopus e Web of Science, no período de junho de 2015 a junho de 2025. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 12 estudos foram incluídos na síntese final. Os resultados evidenciam o antimoniato de meglumina como terapia de primeira linha, apesar da elevada toxicidade associada. A miltefosina destaca-se como alternativa oral relevante, enquanto a anfotericina B lipossomal apresenta melhor perfil de segurança em casos graves. Evidências recentes indicam o potencial de sistemas nanotecnológicos de liberação controlada como estratégia promissora. Conclui-se que, apesar dos avanços

terapêuticos, o manejo da leishmaniose tegumentar ainda enfrenta limitações importantes, reforçando a necessidade de desenvolvimento de terapias mais seguras, eficazes e acessíveis.

Palavras-chave: Leishmaniose tegumentar; terapêutica; revisão integrativa; antimoniais; anfotericina B.

ABSTRACT

Cutaneous leishmaniasis is a neglected infectious disease caused by protozoa of the genus *Leishmania*, widely distributed in tropical and subtropical regions. Pharmacological treatment remains limited to a small number of therapeutic options, often associated with high toxicity and increasing parasite resistance. This study aimed to critically analyze the main drug-based approaches used in the treatment of cutaneous leishmaniasis, focusing on efficacy, safety, and therapeutic perspectives. This is an integrative literature review conducted according to the Joanna Briggs Institute (JBI) methodology, using PubMed, Scopus, and Web of Science databases from June 2015 to June 2025. After applying eligibility criteria, 12 studies were included in the final synthesis. Results show meglumine antimoniate as the first-line therapy despite significant toxicity. Miltefosine represents an important oral alternative, while liposomal amphotericin B demonstrates a superior safety profile in severe cases. Recent evidence highlights the potential of nanotechnology-based drug delivery systems as promising strategies. In conclusion, despite therapeutic advances, the management of cutaneous leishmaniasis still faces important limitations, reinforcing the need for safer, more effective, and accessible treatments.

Keywords: Cutaneous leishmaniasis; therapy; integrative review; antimonials; amphotericin B.

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar é uma doença infecciosa negligenciada causada por protozoários do gênero *Leishmania*, amplamente distribuída em regiões tropicais e subtropicais, com maior impacto em países em desenvolvimento (World Health Organization, 2022). A doença apresenta espectro clínico variável, incluindo formas

cutâneas, mucocutâneas e difusas, determinadas pela interação entre a espécie parasitária e a resposta imunológica do hospedeiro, o que contribui para sua complexidade diagnóstica e terapêutica (Duarte et al., 2024).

O tratamento da leishmaniose tegumentar permanece restrito a um número limitado de fármacos, destacando-se os antimoniais pentavalentes, a anfotericina B e a miltefosina, os quais apresentam eficácia variável e importantes limitações relacionadas à toxicidade, via de administração e emergência de resistência parasitária (Burza, Croft & Boelaert, 2018; Santos et al., 2018). Apesar de décadas de uso clínico, o antimoniato de meglumina ainda é amplamente utilizado como terapia de primeira linha em áreas endêmicas, incluindo o Brasil, embora esteja associado a eventos adversos relevantes que podem limitar sua utilização em determinados grupos de pacientes.

No contexto terapêutico mais recente, a miltefosina tem se destacado como alternativa oral, com taxas de cura aproximadas de 70%, representando um avanço importante na adesão ao tratamento. Por outro lado, a anfotericina B lipossomal permanece como opção eficaz em casos graves ou refratários, apresentando melhor perfil de segurança quando comparada às formulações convencionais (Alves et al., 2024).

Diante da persistência de limitações terapêuticas e do aumento dos relatos de resistência parasitária, torna-se essencial a análise crítica das estratégias medicamentosas atualmente disponíveis, bem como das novas abordagens em desenvolvimento. Nesse contexto, este estudo tem como objetivo analisar as principais terapias farmacológicas utilizadas no tratamento da leishmaniose tegumentar, destacando seus mecanismos de ação, eficácia, limitações e perspectivas terapêuticas futuras.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O tratamento farmacológico da leishmaniose tegumentar envolve diferentes classes de medicamentos, cujos mecanismos de ação ainda não são completamente elucidados, especialmente no caso dos antimoniais pentavalentes (LIMA et al., 2007). Esses fármacos, como o antimoniato de meglumina e o estibogluconato de sódio, são administrados como pró-fármacos e necessitam ser reduzidos à forma trivalente (Sb^{3+}) para exercer atividade antileishmaniana. A forma ativa interfere no metabolismo energético do parasita, inibindo vias essenciais como glicólise e ciclo do ácido cítrico,

com consequente redução da produção de ATP e desregulação do equilíbrio redox intracelular de *Leishmania* (JAL et al., 2012).

A anfotericina B, um antifúngico da classe dos polienos, apresenta mecanismo de ação distinto, atuando pela ligação ao ergosterol presente na membrana dos promastigotas e amastigotas de *Leishmania*. Essa interação promove a formação de poros na membrana celular, aumentando sua permeabilidade e levando à perda de íons e à desestabilização da homeostase, culminando em lise celular (ZHANG et al., 2025).

A miltefosina, fármaco de administração oral, apresenta múltiplos mecanismos de ação. Atua na membrana celular do parasita, interferindo no metabolismo de fosfolipídios, além de alterar a homeostase de cálcio e inibir enzimas mitocondriais envolvidas na produção de energia, comprometendo a viabilidade do protozoário (ZHANG et al., 2025).

A pentamidina, por sua vez, possui mecanismo de ação ainda não totalmente esclarecido. Evidências sugerem que o fármaco é internalizado por sistemas de transporte de poliaminas e arginina, podendo interferir em enzimas essenciais, como a topoisomerase mitocondrial II, comprometendo processos de replicação e manutenção do DNA do parasita (TIWARI, 2019).

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida de acordo com base em diretrizes metodológicas do Joanna Briggs Institute (JBI), adaptadas ao desenho do estudo e com o objetivo de sintetizar evidências científicas sobre o tratamento farmacológico da leishmaniose tegumentar. A revisão seguiu as seguintes etapas: (1) definição da pergunta norteadora; (2) busca na literatura científica; (3) seleção dos estudos; (4) extração e análise dos dados; (5) síntese dos resultados; e (6) apresentação da revisão. A questão de pesquisa foi estruturada com base no modelo PICO, considerando pacientes com leishmaniose tegumentar (P), intervenções farmacológicas (I), comparação entre diferentes terapias (C) e desfechos relacionados à eficácia e segurança dos tratamentos (O). A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, no período de agosto de 2024 a junho de 2025. Foram utilizados descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), combinados por operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos artigos

científicos completos, publicados em português e inglês, que abordassem o tratamento medicamentoso da leishmaniose tegumentar. Foram excluídos teses, dissertações, editoriais, cartas ao editor, relatos de experiência e revisões não sistematizadas. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, foram identificados 536 estudos. Após triagem por títulos e resumos, remoção de duplicatas e análise de elegibilidade, 12 estudos foram incluídos na síntese final.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos incluídos evidenciaram que as principais estratégias terapêuticas para a leishmaniose tegumentar incluem o antimonio de meglumina, a miltefosina e a anfotericina B lipossomal, considerando diferentes cenários clínicos e a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

O antimonio de meglumina permanece como terapia de primeira linha amplamente utilizada em áreas endêmicas, com taxas de cura variando entre 80% e 90%. Apesar da boa efetividade clínica, seu uso está associado a eventos adversos relevantes, como hepatotoxicidade, cardiotoxicidade e manifestações gastrointestinais, o que limita sua utilização em determinados grupos de pacientes (Alborzi et al., 2017; Carneiro et al., 2022).

A miltefosina tem se consolidado como uma alternativa terapêutica oral importante, com eficácia aproximada de 70%, sendo especialmente indicada em casos de intolerância ou contraindicação aos antimoniais. Sua via de administração representa um avanço relevante na prática clínica, embora ainda apresente limitações, como efeitos adversos gastrointestinais e potencial teratogênico, o que restringe seu uso em populações específicas (Alves et al., 2024).

A anfotericina B lipossomal apresenta o melhor perfil de segurança entre as opções terapêuticas disponíveis, sendo recomendada principalmente para casos graves, refratários ou em pacientes com contraindicação às terapias de primeira linha. No entanto, seu elevado custo e a necessidade de administração intravenosa limitam sua ampla utilização no Sistema Único de Saúde.

Além das terapias estabelecidas, a literatura recente evidencia um aumento progressivo da resistência parasitária associada ao uso prolongado de antimoniais pentavalentes, configurando um importante desafio terapêutico e de saúde pública (Santos et al., 2018).

Nesse contexto, estratégias emergentes baseadas em nanotecnologia vêm sendo investigadas, com destaque para sistemas de liberação controlada de fármacos, como os niossomas, que demonstram potencial para aumentar a eficácia terapêutica e reduzir a toxicidade dos tratamentos convencionais (Niroumand et al., 2024).

Tabela 1 – Principais fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose tegumentar

Fármaco	Classe	Via	Eficácia	Limitações
Antimoniato de meglumina	Antimonial pentavalente	IM/IV	80–90%	Alta toxicidade
Miltefosina	Alquilfosfolipídio	Oral	~70%	Teratogenicidade
Anfotericina B lipossomal	Polieno	IV	>90%	Alto custo
Pentamidina	Diamidina aromática	IM/IV	Variável	Efeitos metabólicos

4. CONCLUSÃO

A leishmaniose tegumentar permanece como um importante desafio terapêutico em saúde pública, especialmente em regiões endêmicas onde a doença apresenta elevada incidência e impacto clínico significativo. Os achados desta revisão evidenciam que, embora o antimoniato de meglumina ainda seja amplamente utilizado como terapia de primeira linha no Brasil e apresente taxas de cura satisfatórias, seu uso é limitado por eventos adversos relevantes e pelo crescente relato de resistência parasitária.

A miltefosina constitui uma alternativa terapêutica relevante, sobretudo por sua via de administração oral, embora sua eficácia ainda seja inferior à dos esquemas convencionais e seu uso seja restrito por limitações clínicas específicas. A anfotericina B lipossomal e a pentamidina permanecem como opções reservadas para casos graves, refratários ou com contraindicações às terapias de primeira escolha, destacando-se pelo

melhor perfil de segurança, porém com limitações relacionadas ao custo e à acessibilidade.

Nesse contexto, os dados analisados reforçam a necessidade de desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas mais eficazes, seguras e acessíveis. Evidências recentes apontam o potencial de abordagens inovadoras, incluindo sistemas de liberação controlada de fármacos e aplicações da nanotecnologia, que podem representar avanços relevantes na modificação do cenário terapêutico atual.

Por fim, ressalta-se a importância de investimentos contínuos em pesquisa e inovação farmacológica, bem como no uso racional das terapias disponíveis, com vistas à melhoria do manejo clínico da leishmaniose tegumentar e à ampliação do acesso ao tratamento no Sistema Único de Saúde.

5 REFERÊNCIAS

ALBORZI, A. et al. Therapeutic failure in cutaneous leishmaniasis. *Journal of Infection and Public Health*, v. 10, n. 4, p. 425-429, 2017.

ALVES, F. et al. Emerging treatments for cutaneous leishmaniasis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 24, n. 3, p. 301-315, 2024. BRASIL.

BURZA, S.; CROFT, S. L.; BOELAERT, M. Leishmaniasis. *The Lancet*, v. 392, n. 10151, p. 951-970, 2018. doi:10.1016/S0140-6736(18)31204-2.

CARNEIRO, L. G. et al. Efficacy of meglumine antimoniate in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 55, p. 1-8, 2022.

DUARTE, Maria I S.; NETO, Amaro N D.; PAGLIARI, Carla; et al. *Doenças Infeciosas: Visão Integrada da Patologia, da Clínica e dos Mecanismos Patogênicos*. Porto Alegre: ArtMed, 2024. E-book. p.673. ISBN 9786558821908. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786558821908/>. Acesso em: 23 out. 2024.

JAL, N. et al. Mechanism of action of pentavalent antimonials. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 56, n. 11, p. 5647-5653, 2012.

LIMA, E. B. et al. Mecanismos de ação de drogas antileishmania. Química Nova, v. 30, n. 8, p. 1966-1974, 2007.

Niroumand, U., Motazedian, M. H., Ahmadi, F., Asgari, Q., Bahreini, M. S., Ghasemiyeh, P., & Mohammadi-Samani, S. (2024). Preparation and characterization of artemether-loaded niosomes in Leishmania major-induced cutaneous leishmaniasis. Scientific Reports, 14, 10073. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60883-0>

SANTOS, D. O. et al. Antimonial resistance in Brazil. PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 12, n. 5, e0006436, 2018.

TIWARI, N. Drug resistance in leishmaniasis. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 9, p. 273, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leishmaniasis. Geneva: WHO, 2022.
Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 10 set. 2024.

ZHANG, H. et al. Amphotericin B and miltefosine mechanisms. Nature Reviews Microbiology, v. 23, p. 112-125, 2025.